

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**29 septembre 2005 (29.09.2005)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 2005/089751 A2**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
**A61K 31/4164, 45/06, A61P 17/00**

**(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
**PCT/FR2005/000371**

**(22) Date de dépôt international :**  
**17 février 2005 (17.02.2005)**

**(25) Langue de dépôt :** français

**(26) Langue de publication :** français

**(30) Données relatives à la priorité :**  
0401723 20 février 2004 (20.02.2004) FR

**(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** GAL-DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Quartier des Clausonnes, F-06560 Valbonne Sophia Antipolis (FR).

**Publiée :**

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**(72) Inventeurs; et**  
**(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** DOLFI, Fabrizio [IT/FR]; 11 - 1, les hauts de veyriere, F-06560 Valbonne (FR). SAFONOVA, Irina [FR/FR]; 44, boulevard Henri Sappia, F-06100 Nice (FR).

**(74) Mandataire :** ANDRAL, Christophe; L'Oréal - D.I.P.I., 25-29, Quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).

WO 2005/089751 A2

**(54) Title:** USE OF METRONIDAZOLE FOR PREPARING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING A CUTANEOUS INFLAMMATION

**(54) Titre :** UTILISATION DU METRONIDAZOLE POUR LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINÉE À TRAITER UNE INFLAMMATION CUTANÉE

**(57) Abstract:** The invention relates to the use of metronidazole for preparing a pharmaceutical composition for treating a cutaneous inflammation and preferably an inflammatory component in a rosacea.

**(57) Abrégé :** L'invention se rapporte à l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'une inflammation cutanée, et préférentiellement de la composante inflammatoire dans la rosacée.

**UTILISATION DU METRONIDAZOLE POUR LA PREPARATION D'UNE  
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINEE A TRAITER UNE INFLAMMATION  
CUTANEE**

5 La présente invention concerne le domaine du traitement des inflammations cutanées, et plus particulièrement le traitement des inflammations cutanées dans la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, utiles pour le traitement des inflammations cutanées, et plus particulièrement le traitement des inflammations cutanées dans la  
10 rosacée et comprenant à titre d'agent actif le métronidazole.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial,  
15 les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.  
20

25 La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la  
30 rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale, un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage.

Selon différents travaux, *Demodex folliculorum* aurait un rôle étiologique dans la  
35 rosacée (Erbagi et al., 1998, Int J Dermatol, vol.37, pages 421-425; Purcell et al, 1986,

J Am Acad Dermatol, vol.15, pages 1159-1162; Sibenge et al., 1992, J Am Acad Dermatol, vol.26, pages 590-593). Il semble que *Demodex folliculorum* cause ou aggrave des réactions inflammatoires, se traduisant par des papules et des pustules, en bloquant les follicules pilo-sébacés du visage (Roihu et al., 1998, J Cutan Pathol, 5 vol.25, pages 550-552). Ce parasite déclencherait par ailleurs une réponse immune humorale (Nunzi et al., 1980, Br J Dermatol, vol 103, pages 543-551; Manna et al., 1982, Br J Dermatol, vol 107, pages 203-208).

La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs 10 psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas 15 obligatoire :

- stade 1 des relaxations vasculaires (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale. Ces « flushes » sont déclenchés par les changements de température (entraînant 20 parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.
- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.
- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent 25 des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des 30 topiques et des cosmétiques gras.
- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque. Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est encore à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'interaction du métronidazole avec la sécrétion de certaines interleukines, et tout particulièrement avec la sécrétion de l'interleukine 5, de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10, impliquées notamment dans le processus inflammatoire de la rosacée.

Une infection par *Demodex folliculorum* déclenche une réponse immunitaire humorale. La réponse immunitaire humorale implique une activation des cellules T auxiliaires de type 2 (Th2). La différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 est induite par l'interleukine 6. Les cellules Th2 produisent alors l'interleukine 4, l'interleukine 5 et l'interleukine 10, qui stimulent l'activation des cellules B et la production d'anticorps.

L'interleukine 5 (IL-5), également appelée "eosinophil colony stimulating factor", est sécrétée par les lymphocytes T. Elle peut être classée parmi les facteurs de croissance de type hématopoïétique car elle stimule la croissance, la différenciation et l'activité des éosinophiles qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections parasitaires. L'interleukine 5 agit également sur les éosinophiles comme un agent chimiotactique. L'IL-5 induit la prolifération des lymphocytes B et leur sécrétion d'immunoglobulines.

L'interleukine 6 (IL-6), aussi appelée "hepatocyte stimulating factor", "hybridoma growth factor" ou "B cell stimulating factor", est une glycoprotéine sécrétée notamment par les cellules T, les monocytes et les fibroblastes. Elle stimule la croissance et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et augmente la génération des plaquettes. Elle provoque, par activation des hépatocytes, la sécrétion des protéines

de l'inflammation comme le fibrinogène et la protéine C réactive. Elle a un rôle pro-inflammatoire.

L'interleukine 10 (IL-10) est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les mastocytes. L'IL-10 agit notamment au niveau des lymphocytes B : augmentation de la viabilité des petits lymphocytes B et augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II. Cette interleukine est également impliquée dans la régulation de la prolifération des mastocytes.

Le méthronidazole, ou (methyl-2-nitro-5-imidazolyl)-2-ethanol, est connu dans l'art antérieur pour ses propriétés antibactérienne, antiparasitaire et antiprotozoaire. Il exerce une toxicité sélective vis à vis des microorganismes anaérobies ainsi que des cellules hypoxiques. Au niveau de ces dernières, le méthronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure ADN de ces cellules.

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'implication de certaines interleukines dans un processus inflammatoire cutané, et plus particulièrement l'implication de l'interleukine 5, de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10 dans une inflammation cutanée, et plus particulièrement dans la composante inflammatoire de la rosacée.

La Demanderesse a maintenant mis en évidence les propriétés intéressantes du méthronidazole sur l'inflammation cutanée, et plus particulièrement sur la composante inflammatoire dans la rosacée.

Il a été constaté de façon surprenante que l'utilisation du méthronidazole avait pour conséquence une modification de la sécrétion des interleukines, et plus particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10. Il a également été constaté que l'utilisation du méthronidazole avait pour conséquence une inhibition de la sécrétion des interleukines, et plus particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement d'une inflammation cutanée consistant à administrer à un sujet atteint d'une telle inflammation, une quantité efficace de méthronidazole, dans laquelle le méthronidazole est capable de modifier et/ou d'inhiber la sécrétion d'au moins une

interleukine. Plus particulièrement, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement d'une inflammation cutanée consistant à administrer à un sujet atteint d'une telle inflammation, une quantité efficace de métronidazole, dans laquelle le métronidazole est capable de modifier et/ou d'inhiber la sécrétion d'une, de deux ou de 5 trois interleukines choisie(s) dans le groupe comprenant l'IL-5, IL-6 et l'IL-10.

En conséquence, l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'une inflammation cutanée, et préférentiellement de la composante 10 inflammatoire dans la rosacée.

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique, destinée au traitement d'une inflammation cutanée, ladite inflammation résultant de la sécrétion d'au moins une 15 interleukine, de deux ou de trois interleukines choisie(s) dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la composante 20 inflammatoire de la rosacée ; composition dans laquelle le métronidazole est capable de modifier, de façon avantageuse d'inhiber, la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

L'invention concerne également l'utilisation du métronidazole pour la préparation d'une 25 composition pharmaceutique telle que définie précédemment, dans laquelle le métronidazole est capable de modifier, de façon avantageuse d'inhiber, la sécrétion de deux ou de trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

Plus particulièrement, la composition pharmaceutique objet de la présente invention 30 est une composition dermatologique, pour application topique sur la peau.

Par traitement d'une inflammation cutanée, on entend selon la présente invention le traitement et/ou la prévention d'une inflammation cutanée.

Par traitement de la composante inflammatoire de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

5 Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

10 Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

15 Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

20 Suivant un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20% de méthronidazole, de préférence de 0,1 à 2% de méthronidazole, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% de méthronidazole exprimé en poids par rapport au poids total de la composition.

25 Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation du méthronidazole, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés des composés qui se distinguent du méthronidazole, par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques et présentant sensiblement la même activité.

30 Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre le méthronidazole au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec le métronidazole. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des

5 électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénérants, des gélifiants. Bien entendu  
10 l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

20

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

25

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénérants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les agents propénérants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, 30 des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipéargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

35

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, 5 de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de 10 type ionique et/ou non ionique.

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne le métronidazole, dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

15 Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution de métronidazole dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant 20 une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :

- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
- 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif ;
- 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrant ;
- 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,1 à 2 %, de métronidazole ;

25 et une phase aqueuse comprenant un gélifiant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les 30 eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Néris-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou 35 l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

5 A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des  
10 polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la  
15 famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles  
20 allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le méthronidazole dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosique.

25 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples ci-après concernant l'activité du méthronidazole.

#### Exemple 1 – Activité du méthronidazole sur la sécrétion des interleukines

30

##### Matériels et méthodes :

La mesure de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10 a été réalisée sur des cellules mononucléaires de sang périphérique (PBMC) selon la méthode utilisée par Endo (Endo et al., 1993, Int Arch Allergy Immunol, vol.101, pages 425-430). Les PBMC sont  
35 isolées à partir de sang veineux périphérique traité à l'héparine, séparées par

centrifugation en gradient de densité et suspendues dans du milieu RPMI 1640. Pour stimuler la sécrétion des interleukines, les PBMC sont cultivées en présence de Concanavalin A à 20 $\mu$ g/ml. Puis les cellules sont incubées pendant 48h à 37°C en présence de métronidazole. Le surnageant de culture est alors récupéré et utilisé pour

5 tester le niveau de sécrétion des interleukines. Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 sont quantifiées à l'aide de kits enzymatiques d'immuno-essai (R&D System). Les tests sont réalisés en dupliqué selon les recommandations du fabricant. Les résultats sont exprimés (tableau 1) en pourcentage de valeur contrôle et en pourcentage de variation de valeurs contrôle.

10 Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 par les PBMC sont étudiées en présence de métronidazole à 10  $\mu$ M.

Tableau 1

	Métronidazole ( $\mu$ M)	% de valeur contrôle (+/- SD)
Sécrétion IL-5	10	73,7 +/- 3,5
Sécrétion IL-6	10	69,2 +/- 7,1
Sécrétion IL-10	10	76,6 +/- 7,8

15 Le métronidazole inhibe donc la sécrétion de l'interleukine-5, de l'interleukine-6 et de l'interleukine-10

**REVENDICATIONS**

1) Utilisation du métronidazole pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter une inflammation cutanée.

5

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite inflammation cutanée résulte de la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

10

3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite inflammation cutanée résulte de la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

15

4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite inflammation est la composante inflammatoire de la rosacée et en ce que le métronidazole est capable de modifier la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

20

5) Utilisation selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le métronidazole est capable de modifier la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

25

6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le métronidazole inhibe la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le métronidazole inhibe la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

30

8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.

5 10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

10 12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

13) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

15 14) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que la composition contient de l'ordre de 0,0001 à 20% en poids et de préférence de 0,1 à 2% de métronidazole, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids de métronidazole.

20 15) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des 25 rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immuno-supresseurs ou antiprolifératifs.

30 16) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés

autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénérants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.